



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Reacciones adversas cutáneas a la terapia antiretroviral  
de gran actividad (TARGA) en pacientes con VIH-sida, en  
el Hospital Nacional Arzobispo Loayza**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Para optar el Título de Especialista en Dermatología**

## **AUTOR**

**Winston Iván Maldonado Gómez**

**LIMA – PERÚ  
2010**

**Dedicatoria:**

*A Dios porque gracias a él son posibles todas las cosas.*

*A mis padres por su ejemplo y apoyo en todo momento.*

## ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
<b><u>CAPÍTULO I: DATOS GENERALES</u></b> .....	05
<b><u>CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u></b>	
2.1–Identificación del problema.....	06
2.2– Formulación del problema.....	08
2.3– Objetivos.....	08
2.3.1-Objetivo General.....	08
2.3.2-Objetivos Específicos.....	08
2.4- Importancia, Alcances y Justificación de la investigación.....	09
2.4.1-Importancia.....	09
2.4.2-Alcances.....	09
2.4.3-Justificación.....	09
<b><u>CAPITULO III: MARCO TEORICO</u></b>	
3.1 – Terapia antirretroviral de gran actividad.....	11
3.2 – Reacciones adversas a medicamentos.....	11
3.2.1-Definición.....	11
3.2.2-Factores predisponentes.....	12
3.2.3-Fisiopatología.....	13
3.2.4-Diagnóstico.....	14
3.2.5-Tipos de reacciones adversas cutáneas.....	16
3.2.5.1-Rash cutáneos.....	16
3.2.5.2-Lipodistrofia.....	19
3.2.5.3-Hiperpigmentación de piel y mucosas.....	20
3.2.5.4-Fotosensibilidad.....	20
<b><u>CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	
4.1 - Tipo de estudio.....	21
4.2 - Diseño de la investigación.....	21
4.3 - Población de estudio y muestra.....	21
4.3.1- Criterios de inclusión.....	21

4.3.2- Criterios de exclusión.....	21
4.4 - Variables de estudio.....	21
4.4.1-Variable Independiente.....	21
4.4.2-Variable Dependiente.....	21
4.4.3-Variable Interviniente.....	21
4.5- Definición y operacionalización de variables.....	22
4.6 - Técnica y método del trabajo.....	24
4.7 - Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos.....	24
4.8 - Procesamiento y análisis de los datos.....	25
 <b><u>CAPÍTULO V: RESULTADOS</u></b> .....	26
<b><u>CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN</u></b> .....	34
<b><u>CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES</u></b> .....	42
<b><u>CAPÍTULO VIII: ANEXOS</u></b> .....	43
 Anexo 1: Algoritmo de decisión diagnóstica de RAM.....	43
Anexo 2: Hoja de recolección de datos .....	49
 <b><u>CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	52

## **CAPITULO I**

### **DATOS GENERALES**

- 1) **TITULO:** "Reacciones adversas cutáneas a la Terapia Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA) en pacientes con VIH-SIDA, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza".
- 2) **ÁREA DE INVESTIGACIÓN:** Dermatología.
- 3) **AUTOR RESPONSABLE DEL TRABAJO:** Dr. Winston Iván Maldonado Gómez.
- 4) **ASESORES:**
  - Dra María del Carmen Castro Rodriguez  
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
  - Dr Carlos Benites Villafane  
Médico asistente del Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- 5) **INSTITUCIÓN:** Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- 6) **ÁREA DE ESTUDIO:** Dermatología clínica.
- 7) **ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINÓ EL PROYECTO:**
  - Comité de Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
  - Unidad de Post Grado de la Facultad de Medicina de la UNMSM.

## CAPITULO II

### INTRODUCCIÓN

#### **2.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

La enfermedad por VIH-SIDA actualmente es una pandemia que en el Perú mantiene una prevalencia de infección por VIH en adultos menor del 1% lo cual lo clasifica como país con nivel de epidemia concentrada (1, 2).

La Terapia Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA) es actualmente el estándar de tratamiento para estos pacientes y consiste en la combinación de por lo menos tres fármacos antiretrovirales. Las combinaciones más estudiadas de regímenes antiretrovirales para tratamiento en pacientes nuevos generalmente consiste en un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido (ITRNN) con dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósido (ITRN), o un inhibidor de proteasa (PI) con dos ITRN (3,4).

La disponibilidad de antiretrovirales potentes y su uso en regímenes de combinación de tres o más fármacos –terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA)- desde la década de los noventa ha llevado a una declinación en la morbilidad y mortalidad asociada a la infección con VIH debido a su probada supresión de la replicación viral y que permite una restauración de los niveles de linfocitos CD4 y una reconstitución inmune (5-11).

Con el éxito de estos medicamentos en restaurar la función inmune y controlar la replicación viral, la infección por VIH ha sido transformada en una condición crónica requiriendo terapia a largo plazo. (12)

Hasta 25% de los pacientes en TARGA discontinúan su régimen inicial debido a falla del tratamiento, efectos adversos o falta de adherencia a éste especialmente en los primeros 8 meses de terapia. (11).

Aunque los beneficios de estos fármacos son innegables, han sido ligados a eventos adversos a corto y largo plazo incluyendo reacciones a drogas e hipersensibilidad. Tales reacciones pueden requerir la discontinuación del fármaco responsable y su reemplazo por uno potencialmente menos potente. (5).

En los estados de inmunosupresión entre los cuales se encuentran la infección por VIH se produce un incremento hasta 100 veces en la incidencia de las reacciones cutáneas medicamentosas. (5).

Asimismo debido a que los pacientes con HIV en TARGA toman una combinación de antiretrovirales, muchas veces conjuntamente con antibióticos para profilaxis para infecciones oportunistas, determinar la causa de las erupciones cutáneas puede ser difícil; aunque ciertos agentes antiretrovirales están asociados con eventos adversos cutáneo específicos. (10)

El riesgo para efectos adversos específicos varía de un medicamento a otro, de una clase de medicamentos a otra, y entre pacientes (11).

En diversos estudios se ha encontrado una incidencia que va del 1 al 3% de reacciones cutáneas medicamentosas en pacientes con infección por VIH y en la TARGA. Un estudio en los años noventa mostró que la frecuencia de alergia a fármacos o hipersensibilidad en pacientes infectados con VIH se encuentra en el rango del 3 al 20% (4,5).

El Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research siguió a 974 pacientes VIH positivos por 46 meses y registraron 283 reacciones adversas a medicamentos cutáneas ocurriendo en 21% de su cohorte. El 95% de las reacciones cutáneas fueron morbiliformes (12). Urticaria, eritema multiforme, reacciones liquenoides, eritema pigmentado fijo, efectos tipo retinoide, síndrome de Stevens Johnson también han sido reportados.(10, 12,14)

Un estudio realizado en el Hospital Loayza(15), sobre 140 pacientes infectados con VIH que iniciaron TARGA desde mayo del 2004 hasta enero del 2005 con el esquema de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP), muestra que cuatro pacientes(2.8%) presentaron rash severo, el cual estuvo asociado a nevirapina, lo que constituye un antecedente importante a tener en cuenta en la elaboración del presente proyecto.

El personal de salud se encuentra continuamente enfrente de complicaciones de esta terapia lo cual genera la necesidad de un mayor conocimiento de estas reacciones adversas y su manejo. (12,13).

Los esfuerzos para maximizar la efectividad del tratamiento actualmente disponible incluyen una mejor comprensión y manejo de los efectos adversos, así como distinguir aquellos que son autolimitados de aquellos potencialmente serios. (11)

## **2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

**¿Cuál es la frecuencia de las reacciones adversas cutáneas medicamentosas a terapia antirretroviral de gran actividad en pacientes con VIH-SIDA, cuáles son las más frecuentes y cuáles son sus factores asociados?**

## **2.3 OBJETIVOS**

### **2.3.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar cuál es la frecuencia de las reacciones adversas cutáneas medicamentosa en los pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” durante el periodo comprendido entre julio de 2008 a junio del 2009.

### **2.3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer cuáles son los fármacos más probablemente implicados en las reacciones cutáneas medicamentosas en pacientes con VIH-SIDA en TARGA.



- Establecer cuáles son los tipos de reacciones cutáneas medicamentosas más frecuentes en los pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) .
- Establecer cuáles son los factores asociados a las reacciones cutáneas medicamentosas en pacientes con VIH-SIDA en TARGA más importantes.

## **2.4. IMPORTANCIA Y ALCANCES DE LA INVESTIGACION**

### **2.4.1 IMPORTANCIA**

Este estudio nos dio los alcances sobre la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con infección por VIH-SIDA en Terapia Antirretroviral de Gran Actividad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre julio de 2008 a junio del 2009, pues como se puede ver en la revisión de la literatura no existen estudios realizados en nuestro medio sobre este punto específico, es por esto que consideramos la importancia de la realización del presente trabajo de investigación.

### **2.4.2.ALCANCES DE LA INVESTIGACIÓN**

Los datos que se obtuvieron nos dieron una idea general sobre la frecuencia de las reacciones adversas cutáneas medicamentosas en pacientes con infección por VIH-SIDA en TARGA , sus tipos y sus factores asociados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

### **2.4.3. JUSTIFICACIÓN**

Según R. D. N° 354-99-DG-DIGEMID, el 22 de abril de 1999, el Sistema Peruano de Farmacovigilancia (SPFV) debe recoger información sobre la seguridad de los medicamentos que se comercializan en el país, basándose en la notificación espontánea de reacciones adversas, publicación de casos individuales, así como otros métodos de tipo descriptivo y analítico (13).

La Ley General de Salud N° 26842 en su artículo N° 74 establece que la autoridad de Salud a nivel nacional debe recolectar y evaluar información sobre reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adoptar las medidas correspondientes (13).

En el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines, Decreto Supremo N° 010-97-SA en sus artículos 137 y 138 determina la obligación por parte del médico de informar las reacciones adversas a medicamentos que diagnostique precisando incluso el nivel de certeza diagnóstica (13).

Por lo tanto el reporte de las reacciones adversas de los medicamentos constituye una obligación y una herramienta necesaria para la toma de decisiones correspondiente y teniendo la Estrategia Sanitaria Nacional para el Control de Infecciones de Transmisión Sexual e Infección por VIH- SIDA un número cada vez mayor de pacientes en TARGA es importante pues determinar la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos en estos pacientes.

Son muy escasos los estudios bien diseñados y conducidos que han documentado este problema en el país por lo que, teniendo en cuenta las particularidades –étnicas, culturales, nutricionales, etc. de la población peruana es de interés efectuar un estudio de este tipo.

## **CAPITULO III**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **3.1.-TERAPIA ANTIRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD**

La TARGA consiste en regímenes de combinación de fármacos antiretrovirales de varias clases , siendo los INTR , la columna vertebral esta terapia ; esta clase incluye zidovudina (AZT), lamivudina , didanosida (ddI), estavudina (d4T), abacavir (ABC). Dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reserva son combinados INNTR o IP. (11)

En relación a recomendaciones específicas el tratamiento deberá ser ofrecido a todos los pacientes con enfermedad sintomática, y a pacientes asintomáticos dependiendo de factores inmunológicos y virológicos tales como los niveles plasmáticos de RNA de VIH y los recuentos de células T CD4; así mismo de otros factores; como la probabilidad de adherencia del paciente al régimen prescrito. (10)

Una vez que la terapia es iniciada, el objetivo es la máxima supresión viral por el mayor tiempo posible la cual puede ser indefinida (10).

#### **3.2.-REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

##### **3.2.1.-DEFINICION**

En 1972, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió las reacciones adversas a medicamentos como “una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y ocurre a dosis normalmente usadas en un hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia o por la modificación de una función fisiológica”. (14)

La piel es uno de los órganos que más frecuentemente presenta reacciones medicamentosas.(4,16,17) Se observan erupciones entre el 0.1 y el 1% de los pacientes incluidos en diversos estudios; en los EEUU se encontró incluso 2 a 3% (1,16)siendo cerca del 2% de todas las reacciones cutáneas inducidas por medicamentos consideradas graves.(4)

### **3.2.2.-FACTORES PREDISPONENTES**

Factores de riesgo son hospitalización médica, historia previa de reacción adversa a medicamentos, inmunosupresión asociada a infección por VIH o hepatitis y enfermedades del tejido conectivo. (14) Asimismo existe un riesgo incrementado de desarrollar una reacción adversa a medicamentos en las mujeres, los pacientes de mayor edad, así como los pacientes que consumen un mayor número de fármacos (4,17).

Los individuos infectados con VIH y con inmunosupresión muestran frecuencia incrementada a erupciones por medicamentos cuando son comparados con la población normal. Este incremento en la ocurrencia de reacciones a medicamentos es de causa desconocida en la actualidad pero es más probable que sea multifactorial incluyendo varios factores inmunológicos, genéticos y el uso de medicación concurrente. En el caso de infecciones virales activas tales como el VIH ha sido atribuido a una disregulación del sistema inmune y a una vulnerabilidad particular al estrés oxidativo. (5).

El esquema antirretroviral presenta efectos adversos que son específicos de cada fármaco y que son favorecidos por las circunstancias particulares de cada paciente. (11,18-19).

Las reacciones adversas cutáneas se han reportado para todas las clases de antiretrovirales disponibles, incluyendo Inhibidores de la transcriptasa reversa. (Nucleósidos y no nucleósidos),e Inhibidores de proteasa (20)

### **3.2.3.-FISIOPATOLOGÍA**

La patogénesis de reacciones adversas a medicamentos pueden ser mejor explicadas con la teoría multifactorial que incluiría tanto al sistema inmune innato y adquirido puesto que no todos aquellos expuestos a un medicamento desarrollan una reacción adversa ; otros cofactores causantes que por sí solos no producen el efecto deben de estar presentes en forma variable.(14)

Los cofactores pueden ser constitucionales y/o adquiridos e incluyen: características químicas e inmunogénicas individuales de las drogas y/o sus metabolitos, esquemas de tratamiento, factores que influyen el metabolismo de la droga (polimorfismos enzimáticos, medicación concurrente, infección activa, deficiencia nutricional, enfermedad asociada), defensas disminuidas contra los metabolitos de las drogas tóxicos y/o reactivos, características individuales del paciente ( HLA, estado inmune, edad , sexo), respuesta inmune asociada adquirida y/o innata.(14).

Las reacciones cutáneas heterogéneas que ocurren como un resultado de la estimulación inmune por una única droga son influenciados por la vía eferente siguiendo la activación de células T de poblaciones específicas con funciones distintivas: citotóxicas per se ( CD4 –positivos en reacciones morbiliformes ; células CD8 –positivas en reacciones vesículo bulosas ) u organizan una reacción cutánea inflamatoria a través de la liberación de citoquinas o quemoquinas que activan o reclutan células específicas ( interleuquina -4 y-5 para infiltrados eosinofílicos, interleuquina -8 para infiltrados neutrofílicos, interferón- $\gamma$  para infiltrados de monocitos). Cualquier cofactor o enfermedad intercurrente que puede influenciar la organización de la respuesta inmune puede alterar el balance en favor de una reacción adversa. (14)

Entonces la interacción simultánea, dinámica, sinérgica de múltiples factores constitucionales y adquiridos determinan si un paciente desarrolla o no una reacción adversa. Habiendo sólo una relación de probabilidad variable entre el evento etiológico y el efecto subsecuente.(14)

Paradójicamente, la incidencia de la mayoría de las erupciones medicamentosas mediadas por mecanismos inmunológicos aumenta en el contexto de la inmunosupresión lo que se debería a una disregulación inmunológica y a una susceptibilidad al estrés oxidativo (4,5). En los pacientes con estadio SIDA ( recuento de CD4 inferior a  $200/\text{mm}^3$ ) el riesgo de desarrollar una erupción medicamentosa es de 10 a 50 veces mayor que la población general (4,5). Un estudio encontró que la frecuencia de hipersensibilidad en pacientes infectados con VIH abarcaba de 3 al 20% (5).

La infección por VIH directamente, a través de la infección viral activa, disregulación/estimulación o indirectamente, a través de deficiencias nutricionales, enfermedades e infecciones asociadas, uso de múltiples fármacos o exposición a medicamentos con alto riesgo de producir efectos adversos tales como Trimetropin-Sulfametoxazol; podría ser el cofactor causante de reacciones adversas cutáneas severas (14)

#### **3.2.4.-DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de hipersensibilidad está basado en criterios clínicos, puesto que no hay datos particulares de laboratorio que ayuden a confirmar o refutar el diagnóstico. El criterio clínico más importante es el tiempo de inicio de los síntomas después de la iniciación de la terapia.(5,12) La piel reacciona en una forma limitada a una amplia variedad de estímulos incluyendo medicamentos , asimismo múltiples medicamentos

pueden inducir cambios cutáneos idénticos. (14) Por lo tanto el conocimiento de las reacciones a los diferentes antiretrovirales pueden ayudar a determinar su diagnóstico. Otras causas como infección, malignidad y reconstitución inmune deben ser descartados.(5)

La posibilidad que una presentación clínica represente una reacción adversa a medicamentos necesita ser validada usando criterios aceptados para asignar un nivel de probabilidad para la asociación. La dificultad de asignar una causalidad ha llevado a la proposición de muchos métodos formales que han sido variablemente aceptados para su uso general.(14)

Aunque en la práctica del día a día, el juicio clínico se vuelve fundamental porque la confirmación absoluta no es posible. (14)

Adscribir causalidad requiere una evaluación de riesgo de las drogas identificadas para la reacción adversa específica. Esta evaluación debería incorporar: una evaluación de la relación temporal, conocimiento de la farmacología de los medicamentos usados, exclusión de explicaciones alternativas a la reacción, y test de laboratorio y diagnóstico de soporte. La recurrencia del efecto con la reexposición es el criterio estándar para definir causalidad sin embargo la reexposición involucra riesgo y debe ser evitada a menos que medicación alternativa no pueda ser usada.(14) Asimismo se debe realizar una evaluación completa de los medicamentos consumidos durante ese periodo.(12)

Hasta hace poco la relación de una entidad clínica con una reacción adversa a fármacos se basaba en criterios subjetivos. Recientemente se estableció un algoritmo para estimar la probabilidad que un fármaco dado tuviera un rol en la etiología de una reacción adversa. En dicho algoritmo se tienen en cuenta seis variables: 1) Experiencia previa con la droga en la población general; 2) Otros candidatos causales alternativos;

3) Relación temporal de los eventos ( 1 a 2 semanas); 4) Niveles del fármaco o evidencia de sobredosis; 5) Reacción del paciente al retiro del fármaco y 6) Reacción del paciente a la reinstauración del fármaco (14,16). La rápida identificación de estas reacciones cutáneas a fármacos constituye un objetivo importante, porque es un paso previo a la supresión del fármaco agresor y, por tanto, produce un descenso de la morbilidad. (14,16)

### **3.2.5.-TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS CUTANEAS**

#### **3.2.5.1.-RASH CUTÁNEOS**

Los INNTR están asociados con el desarrollo de erupciones cutáneas presumiblemente por reacciones de hipersensibilidad. Aunque la frecuencia de las erupciones cutáneas asociadas con estos fármacos son similares, los pacientes que reciben nevirapina parecen que presentan las erupciones más severas.(5) El síndrome de Stevens-Johnson es extremadamente raro incluso con nevirapina (0.3% de pacientes) (5,20)

Clínicamente las características distintivas para reacciones a INNTR típicas son (1) ocurrencia dentro de las primeras 6 semanas de terapia (aunque las manifestaciones persisten durante las primeras 12 a 18 semanas de terapia); (2) erupción comprendiendo desde morbiliformes hasta síndrome de Stevens-Johnson. (12)

Las erupciones pueden presentarse en cualquier tiempo entre la primera y la octava semana después de la exposición al agente causante. Las manifestaciones cutáneas que aparecen después de la octava semanas son altamente improbables que sean una hipersensibilidad a medicamentos. (5,14)

Los factores de riesgo para el desarrollo de una reacción a medicamentos específica están siendo determinados; siendo la clase de medicamento uno de los determinantes más importantes siendo los INNTR los del más alto riesgo. Aproximadamente del 10% al 17% de los pacientes tomando INNTR desarrollarán erupciones. Erupciones



maculopapulares en el tronco, cara, y extremidades ocurren en 16% de los pacientes en tratamiento con nevirapina durante las primeras 6 semanas de terapia. Erupciones severas han sido vistas en aproximadamente 6.5% de los pacientes en tratamiento con nevirapina y 4% con efavirenz . (11,12); y en el caso de nevirapina ocurren durante las primeras 4 semanas de tratamiento (11).

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas son descritas como morbiliformes o exantematosas, pudiendo progresar a reacciones más severas . Estas alcanzan hasta el 95% de las reacciones cutáneas en una revisión sistemática de estudios de tasas de reacciones cutáneas a medicamentos publicado desde 1966 hasta 2000. (14)

En un estudio de terapia de combinación con nevirapina , la incidencia de erupción en el grupo de nevirapina fue cerca a 35% comparado con 19% en los controles. La erupción es usualmente maculopapular y muchas veces prurítica y ocurre dentro de las 6 primeras semanas de inicio., es generalmente leve y autolimitada.(5,10) El síndrome de Stevens-Johnson ha sido documentado en 0.3% de pacientes tratados con nevirapina en varios ensayos clínico.(5,11,20) La ocurrencia de erupción severa es aproximadamente 7 veces mayor en mujeres.(5)

En el caso de erupciones severas como angioedema o síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica requiere la inmediata discontinuación del medicamento.(8) Por lo tanto los pacientes tomando nevirapina deberían ser monitorizados por la posibilidad de reacciones cutáneas durante las primeras 18 semanas de terapia presentando un mayor cuidado durante las 6 primeras semanas.(20)

El rash es un efecto adverso común de los INNTR, particularmente nevirapina (NVP). Aproximadamente 16% de pacientes tomándolo experimentaron un rash

maculopapular leve a moderado, con o sin prurito, en el tronco, cara y extremidades, dentro de las primeras 6 semanas en terapia (11,12,17). Factores de riesgo independientes relacionados con reacciones cutáneas fueron recuento de CD4 < 100/mm<sup>3</sup>, sexo femenino y edad mayor de 40 años (12). Erupciones severas ocurren en alrededor de 6.5% de pacientes tratados con nevirapina, principalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, siendo menos de 1% en el caso de esta última. (5,11,12,21).

La frecuencia de rash asociado a efavirenz está entre 6-8%, y el rash severo en 2% (22). Signos y síntomas sistémicos en forma similar a nevirapina y ocurre durante la segunda semana de terapia (5,23)

La frecuencia de erupción asociada con efavirenz es aproximadamente 27% en adultos y 45% en niños. Erupciones en pacientes tomando efavirenz son maculopapulares en naturaleza y usualmente ocurre en la segunda semana de terapia (media, 11 días). (5,20) Si la erupción no es severa (por ejemplo no signos de descamación, formación de ampollas, compromiso de mucosas o fiebre), el tratamiento con efavirenz puede ser continuado y la erupción se resolverá dentro de 4 semanas posteriores al inicio del rash (5). Siendo la media de duración 16 días. La incidencia estimada de eritema multiforme y SSJ en pacientes tomando efavirenz es de 0.1%(20)

El análogo nucleósido abacavir causa un síndrome de hipersensibilidad en 3% a 5% de los pacientes, con síntomas inespecíficos con o sin rash durante las primeras 6 semanas de tratamiento. (5,11,12,24-26). Esta se encuentra fuertemente asociada a la presencia del gen HLA-B\*5701. Se deben realizar pruebas para descartar la presencia de este gen antes de iniciar abacavir en un paciente con VIH (27).La erupción cutánea

es por lo general leve, se presenta en los primeros 3 días y puede estar ausente en hasta el 30% de pacientes.(5,12)

### **3.2.5.2.-LIPODISTROFIA**

La patogénesis de la lipodistrofia es probablemente multifactorial presentando un conjunto de anormalidades endocrinas y metabólicas que tienen un efecto profundo en la distribución de la grasa corporal. La lipodistrofia es fuente de muchos cambios de importancia cosmética así como generan una pérdida del estado de confidencialidad del estado de seropositividad para VIH. Además de esto el incremento del tejido adiposo visceral y abdominal ha sido asociado con un riesgo incrementado de intolerancia a la glucosa. La incapacidad para manejar la lipodistrofia y sus riesgos asociados amenaza la efectividad de la terapia antirretroviral debido a su efecto sobre la adherencia por parte de los pacientes. (11)

La lipodistrofia es parte de un síndrome metabólico que incluye dislipidemias, resistencia a la insulina y pérdida acelerada de tejido óseo.(10-12,20) Las principales características clínicas son pérdida de tejido adiposo periférico (lipoatrofia) en cara, miembros, nalgas,(10-12,20) acompañados de acumulación de grasa central en el abdomen y mamas y sobre la columna dorsocervical(joroba de búfalo) y lipomas. (10-11,20) Los inhibidores de proteasa han sido fuertemente relacionados al síndrome de lipodistrofia aunque los inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos especialmente estavudina han sido también asociados.(10) La prevalencia de al menos un hallazgo físico relacionado a lipodistrofia ha sido estimado en cerca de 50% (11)después de entre 6 meses a un año de terapia antirretroviral.(10-11)

La hipótesis de la toxicidad mitocondrial es la principal teoría para la lipoatrofia asociada a antiretrovirales. Los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa inhiben la polimerasa DNA, con lo cual disminuyen el DNA mitocondrial, disminuyendo la

producción de energía dentro de las células con lo cual se produce una disfunción celular y una eventual apoptosis.(20) Apoyando esta teoría biopsias de tejido adiposo tomadas de pacientes recibiendo INTR demostraron un contenido reducido de DNA mitocondrial dentro de los adipocitos. Además el cambio de los pacientes recibiendo INTR a regímenes sin estos resulta en un incremento de tejido adiposo en los miembros y en el contenido de DNA mitocondrial (20)

### **3.2.5.3.-HIPERPIGMENTACIÓN DE PIEL Y MUCOSAS**

Hiperpigmentación de la piel y las uñas han sido reportadas con dos INTR, zidovudina y, más recientemente, emtricitabina.. La descoloración clásica asociada con zidovudina comprende una fina línea de hiperpigmentación que atraviesa en una forma vertical a través del lecho ungueal.(7-10,20)

El grado y extensión de pigmentación de la uña correlaciona con el color de la piel; en individuos hispánicos se desarrolla una lúnula azul con bandas longitudinales, y en afroamericanos desarrollan hiperpigmentación negro marrón difusa. La hiperpigmentación de la piel y mucosa oral parecen ser reversibles y relativamente dosis dependientes. La hiperpigmentación es el resultado de melanina incrementada en la epidermis y dermis (10)

### **3.2.5.4.-FOTOSENSIBILIDAD**

Queiroz (6) y Bilu (28) encontraron una incidencia de 2.8% de reacciones cutáneas medicamentosas en pacientes con TARGA, asimismo un incremento en la fotosensibilidad.

## **CAPITULO IV**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

- 4.1 **Tipo de estudio:** Aplicada
- 4.2 **Diseño de investigación:** Descriptivo, prospectivo, observacional.
- 4.3 **Muestra de estudio:** Se realizó una población muestral que consistió en todos los pacientes con infección por VIH en TARGA (de acuerdo a la Norma Técnica para el tratamiento antirretroviral de gran actividad – TARGA, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. NT N° 004-MINSA/DGSP-V.02) (29) atendidos en el periodo comprendido entre julio de 2008 a junio de 2009 en el Hospital Arzobispo Loayza en el Programa de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y SIDA (PROCETSS).

#### **4.3.1. Criterios de Inclusión:**

Pacientes con infección por VIH en TARGA en el Hospital Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre julio de 2008 a junio de 2009 que acepten el consentimiento informado.

#### **3.3.2. Criterios de Exclusión:**

Pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento con antirretrovirales.

#### **4.4 Variables de estudio**

- 4.4.1 **Independiente:** Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)
- 4.4.2 **Dependiente:** Reacciones cutáneas medicamentosas.
- 4.4.3 **Interviniente:**
- Recuento de CD4.
  - Carga viral.
  - Tiempo en TARGA.

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variables</b>	<b>Escala de medición de la variable</b>	<b>Parámetros</b>
Terapia antirretroviral de gran actividad	Cualitativa	Nominal	Proporción
Reacciones cutáneas medicamentosas	Cualitativa	Nominal	Proporción

#### 4.5 Operacionalización de variables:

**Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA):** Es la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales que permite la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables, conduciendo a la recuperación inmunológica. Se considerarán los esquemas considerados en la Norma técnica para el tratamiento antirretroviral de gran actividad – TARGA, en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. NT N° 004-MINSA/DGSP-V.02 (29) :

**TABLA N°1:** Esquemas de primera línea de TARGA en Perú

<b>Esquemas</b>	<b>2 ITRN</b>	<b>Asociado a</b>	<b>1 ITRNN (*)</b>
<b>Recomendado</b>	-TDF + FTC		EFV
	-AZT + 3TC		
<b>Alternativo</b>	TDF + 3TC		NVP

(\*) Se considera en este rubro el uso de IP. para pacientes con toxicidad a ITRNN o contraindicación . En este caso los IP a utilizar serán atazanavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir.

INTR = Inhibidor Nucleósido de la Transcriptasa Reversa

INNTR = Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa

AZT = Zidovudina

3TC = Lamivudina

TDF = Tenofovir

EFZ = Efavirenz

NVP = Nevirapina

FTC = Emtracitabina

Otras opciones de uso de antirretrovirales nucleósidos consideran:

- Didanosina
- Abacavir
- Estavudina

**Reacciones cutáneas adversas a medicamentos:** Es la respuesta no esperada a una droga que ocurre a dosis normalmente usadas para profilaxis , terapia de enfermedades o para modificación de una función fisiológica. La evaluación de las reacciones adversas se

realizará tomando en cuenta los criterios establecidos en el Algoritmo De Decisión Diagnóstica utilizada por el Sistema Peruano De Fármacovigilancia aprobado mediante R.D. N° 813-2000-DG-DIGEMID (28) (Anexo n° 1).

#### **4.6 Técnica y método de trabajo**

Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento ambulatorio en la Estrategia Sanitaria para el control de Infecciones de Transmisión Sexual e Infección por VIH-SIDA en el Hospital Arzobispo Loayza, diagnosticados de infección por VIH a través de Elisa y Western Blot que cumplieron el criterio de inclusión y no tenían el criterio de exclusión, con TARGA según la Norma Técnica para el Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad – TARGA. en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. NT N° 004-MINSA/DGSP-V.02 (29) entre julio del 2008 a junio del 2009 que cumplen con la ingesta del tratamiento e indicándoseles que acudan a control por dicho programa en caso de lesiones en la piel ( erupciones cutáneas, fotosensibilidad, vasculitis, angioedema, lesiones mucosas, alopecia) , ante lo cual el médico a cargo de la atención de dicho paciente comunicará al servicio de Dermatología donde se procederá a la evaluación de las lesiones y se procederá al llenado de la ficha de recolección de datos correspondientes . Se realizó el seguimiento a los pacientes durante un periodo de 6 semanas.

Se evaluó la adherencia a la terapia y se documentó los fármacos antirretrovirales que están recibiendo los pacientes, así como otros medicamentos concomitantes.

#### **4.7 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos y otros**

Para la recolección de datos se utilizarán el formato para el reporte de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales del Sistema Peruano de Fármacovigilancia del Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (30) (Anexo



nº2) realizándose la evaluación de las reacciones adversas por esquema de tratamiento, determinado cuál es el fármaco más probablemente involucrado. Considerándose reacción cutánea medicamentosa de acuerdo a los criterios establecidos en el Algoritmo De Decisión Diagnóstica Utilizada Por El Sistema Peruano De Farmacovigilancia (28) (Anexo nº1).

#### **4.8 Procesamiento y análisis de datos**

El procesamiento estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Se realizó estadística univariada basada en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis bivariado se empleó la prueba de chi-cuadrado. Los cálculos fueron realizados con un nivel de confianza del 95 %.

## **CAPITULO V**

### **RESULTADOS**

#### **5.1.CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

Durante el período comprendido entre julio de 2008 hasta junio de 2009, se reportaron en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” un total de 66 casos de reacciones adversas cutáneas de un total de 1,440 pacientes con VIH que recibían TARGA. La prevalencia de reacciones adversas cutáneas obtenida en esta población fue del 4.6%.

La edad promedio de los pacientes fue de  $36.3 \pm 9.2$  años (mediana 36 años) que varió entre los 21 y 62 años de edad; el 54.5% correspondió al sexo femenino y el 45.5% al sexo masculino. El grupo de edad afectado con mayor frecuencia fue el situado entre los 30 y 49 años con 66.7% de los pacientes (Tabla 1).

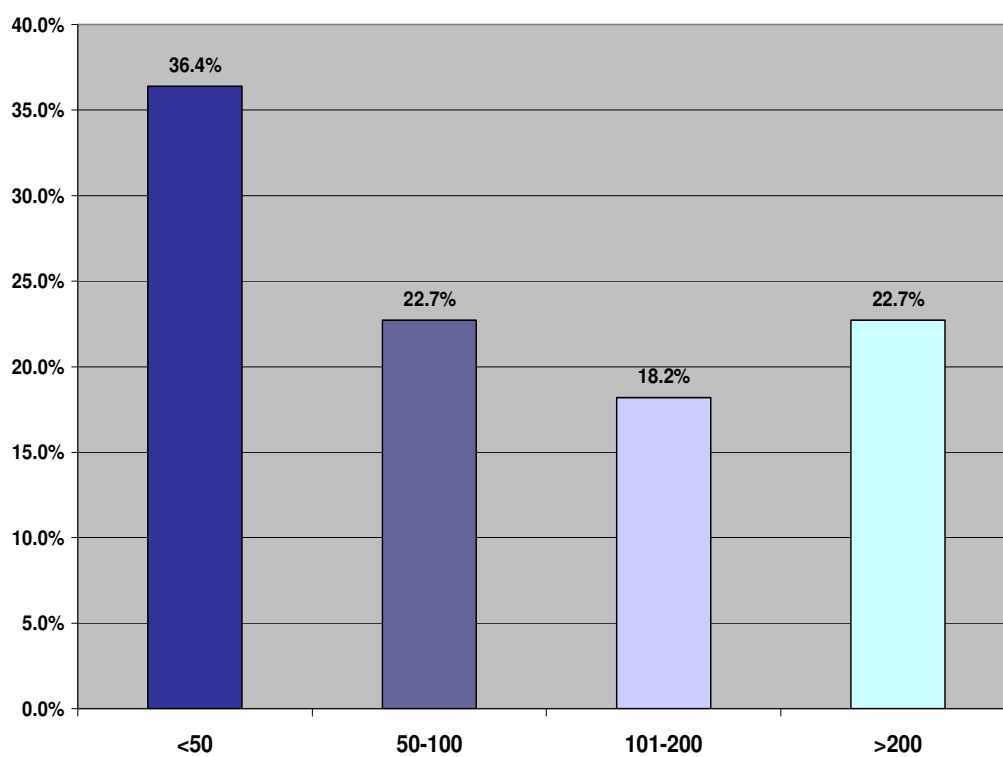
**TABLA 1:** Distribución por grupo etario y sexo de pacientes con VIH en TARGA que desarrollaron reacciones adversas cutáneas. Hospital Arzobispo Loayza.

<b>GRUPO ETARIO</b>	<b>SEXO MASCULINO</b>	<b>SEXO FEMENINO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
20 – 29 años.	5	11	16	24.2
30 – 39 años	14	15	29	44.0
40 – 49 años.	8	7	15	22.7
50 – 59 años	2	3	5	7.6
60 – 69 años	1	0	1	1.5
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>36</b>	<b>66</b>	<b>100.0</b>

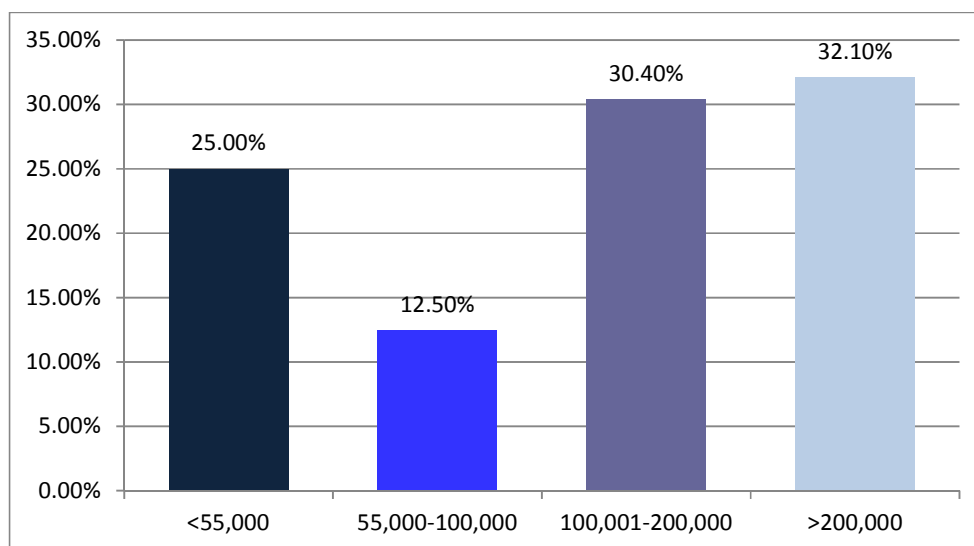
La mayor frecuencia de los pacientes tenían al inicio del TARGA un recuento de linfocitos CD4 de menor de 50 cel/ $\mu$ L (36.4%); asimismo, al evaluarse la carga viral en los 56 pacientes que contaban con el examen, la carga viral de la mayoría fue de 200, 000 copias de ARN/mL

(32.1%). El recuento de linfocitos CD4 y la carga viral de los pacientes se muestran en los gráficos 1 y 2.

**GRÁFICO 1:** Recuento de linfocitos CD4 (en cel/ $\mu$ L) al inicio del TARGA en pacientes con VIH que desarrollaron reacciones adversas cutáneas a medicamentos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.



**GRÁFICO 2:** Carga viral (en copias de ARN/mL) al inicio del TARGA en pacientes con VIH que desarrollaron reacciones adversas cutáneas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

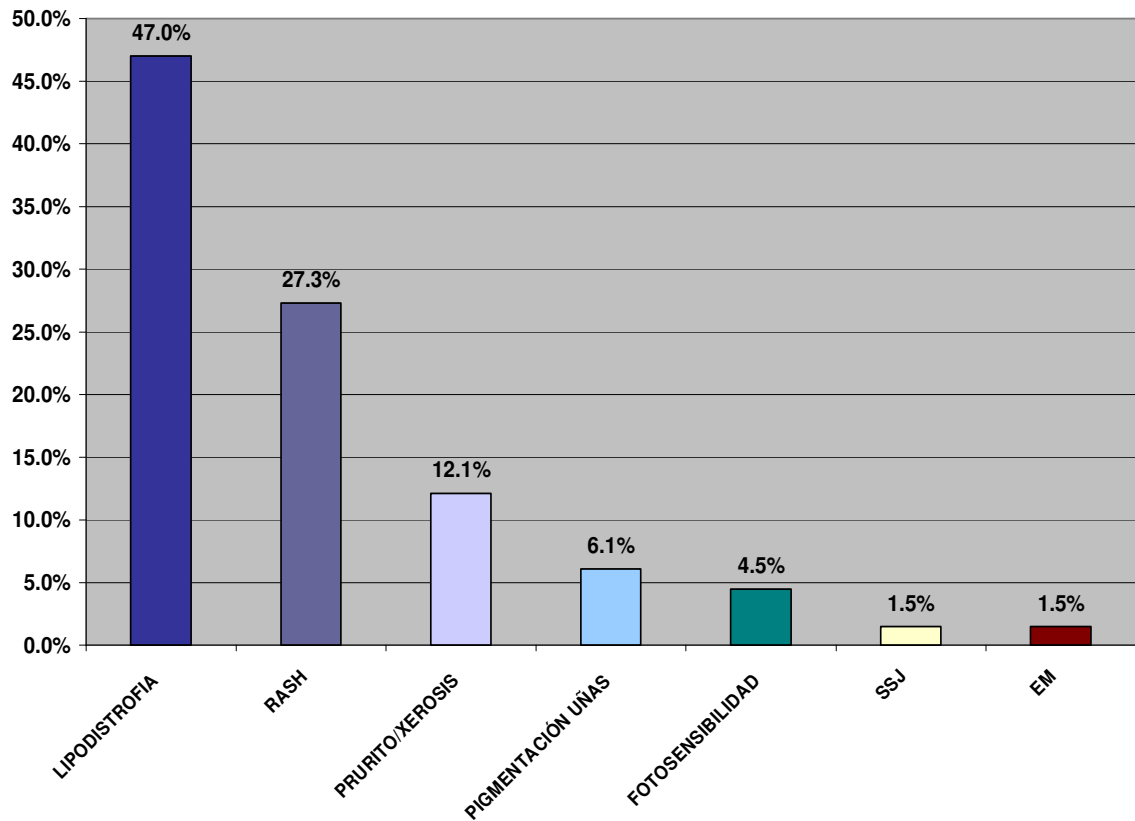


## 5.2. REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS

Las reacciones adversas cutáneas se presentaron en promedio a los  $12.6 \pm 2.6$  meses de iniciada la TARGA; que variaron entre 3 días y 1 año con 7 meses. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la lipodistrofia (47.0%) y el rash (27.3%) lo cual se muestra en el gráfico 3.

**GRÁFICO 3:** Reacciones adversas cutáneas de pacientes con VIH en TARGA. Hospital Arzobispo

Loayza.



SSJ: Síndrome de Steven-Jhonson.

EM: Eritema multiforme.

Los antirretrovirales asociados con mayor frecuencia a reacciones adversas cutáneas fueron la estavudina (43.9%) y el efavirenz (21.2%); la categoría de causalidad de los fármacos fue: definida (4.5%), probable (71.2%), posible (7.6%) y condicional (16.7%). Los antirretrovirales y categorías de causalidad se muestran en la tabla 3.

**TABLA 3:** Antirretrovirales y categorías de causalidad para reacciones adversas cutáneas.

Hospital Arzobispo Loayza.

<b>FÁRMACO</b>	<b>DEFINIDA</b>	<b>PROBABLE</b>	<b>POSIBLE</b>	<b>CONDICIONAL</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
Efavirenz	1	11	2	0	14	21.2
Zidovudina	0	4	2	0	6	9.1
Nevirapina	0	4	1	0	5	7.6
Estavudina	2	27	0	0	29	43.9
No definido	0	1	0	11	12	18.2
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>47</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>66</b>	<b>100.0</b>

Al evaluarse el tiempo de presentación de las reacciones adversas cutáneas luego de iniciarse la TARGA por fármaco antirretroviral existió diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) siendo las asociadas efavirenz las más precoces y las asociadas a la estavudina las que se presentaron más tardíamente (Tabla 4). Al evaluarse el tiempo de presentación por reacción adversa cutánea fueron los rash los más precoces y las lipodistrofias las más tardías (Tabla 5).

**TABLA 4:** Tiempo de presentación (en meses) por fármaco antiretroviral en pacientes con reacciones adversas cutáneas luego de iniciarse la TARGA.

<b>FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL</b>	<b>TIEMPO PROMEDIO DE PRESENTACIÓN (en meses)</b>	<b>TIEMPO MÍNIMO</b>	<b>TIEMPO MÁXIMO</b>
Efavirenz	$0.3 \pm 0.1$	0.2	0.4
Zidovudina	$3.5 \pm 2.9$	1	9
Nevirapina	$0.4 \pm 0.3$	0.2	1
Estavudina	$27.3 \pm 11.6$	12	55
No definido	$1.0 \pm 0.7$	0.2	2.5

**TABLA 5:** Tiempo de presentación (en meses) por reacción adversas cutánea luego de iniciarse la TARGA.

<b>FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL</b>	<b>TIEMPO PROMEDIO DE PRESENTACIÓN (en meses)</b>	<b>TIEMPO MÍNIMO</b>	<b>TIEMPO MÁXIMO</b>
Rash	0.3 ± 0.1	0.1	0.5
Fotosensibilidad	0.8 ± 0.2	0.7	1
Prurito/xerosis	0.9 ± 0.7	0.2	2.5
Pigmentación de uñas	1.9 ± 0.6	1	2.5
Eritema multiforme-SSJ	1.5 ± 0.7	1	2
Lipodistrofia	26.0 ± 12.3	5	55

Debido a las reacciones adversas se realizó el cambio del antiretroviral en el 72.7% mientras que el 27.3% restante continuó con el tratamiento, lo cual puede observarse en la tabla 6.

**TABLA 6:** Efecto sobre el tratamiento de reacciones adversas cutáneas en pacientes en TARGA.

<i>EFECTO SOBRE TRATAMIENTO</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Cambio	48	72.7
Continuo	18	27.3
Total	66	100

### 5.3. FACTORES Y FÁRMACOS ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS

Se observó que el recuento de CD4 al inicio del tratamiento ( $\chi_0^2 = 7.1669$ ,  $p=0.0278$ ) y otras condiciones concomitantes ( $\chi_0^2 = 6.6178$ ,  $p=0.0366$ ) constituyeron factores asociados para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas. El sexo, la edad, la carga viral al inicio del tratamiento no constituyeron factores asociados para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas en esta serie de pacientes.

Tabla 7: Reacciones adversas cutáneas medicamentosas en TARGA en relación a condiciones concomitantes

Condiciones concomitantes	Rash	Reacciones Lipodistrofia	Otros	$\chi^2$	p
Si	6	22	10		
Ninguna	12	9	7	6,6178	0,0366 (<0,05)

Tabla 8: Reacciones adversas cutáneas medicamentosas en TARGA en relación a recuento de CD4

CD4	Rash	Reacciones Lipodistrofia	Otros	$\chi^2$	p
$\leq 200$	10	24	16		
$> 200$	8	7	1	7,1669	0,0278(<0,05)



La aparición de rash durante la TARGA se asoció significativamente al tratamiento con nevirapina ( $\chi_0^2 = 16.5196$ ,  $p < 0.001$ ) y efavirenz ( $\chi_0^2 = 31.4286$ ,  $p < 0.001$ ); la pigmentación de las uñas se asoció significativamente al tratamiento con zidovudina ( $\chi_0^2 = 42.581$ ,  $p < 0.001$ ) y la lipodistrofia se asoció significativamente al tratamiento con estavudina ( $\chi_0^2 = 58.4045$ ,  $p < 0.001$ ); como podemos visualizarlo en la tabla 9. El único caso de eritema multiforme se presentó en un paciente que recibía nevirapina; asimismo el único caso de Síndrome de Steven-Johnson se presentó en un paciente que había recibido nevirapina. En ninguno de los casos que presentaron prurito y xerosis, ni en los casos de fotosensibilidad fue posible definir con exactitud el antiviral causante.

Tabla 9: Reacciones adversas medicamentosas en relación a fármacos causantes

Nevirapina				
	Rash			
	Si	No	$\chi^2$	p
Si	8	2	16,5196	0,0000 (<0,001)
No	10	46		
Efavirenz				
	Rash			
	Si	No		
Si	10	0	31,4286	0,0000 (<0,001)
No	8	48		
Zidovudina				
	Lipodistrofia			
	Si	No		
Si	29	4	0,4927	0,4827 (>0,05)
No	2	31		
Estavudina				
	Lipodistrofia			
	Si	No		
Si	29	0	58,4045	0,0000 (0,001)
No	2	35		
Zidovudina				
	Hiperpigmentación de uñas			
	Si	No	$\chi^2$	p
Si	4	2	42,581	0,0000 (<0,001)
No	0	60		

## **CAPITULO VI**

### **DISCUSIÓN**

La prevalencia de reacciones adversas medicamentosas en pacientes en TARGA es alta; en el presente estudio, se reportaron un total de 66 casos de reacciones adversas cutáneas de un total de 1440 pacientes con VIH que recibían TARGA con adherencia al tratamiento y que cumplían con los criterios de inclusión, siendo pues la prevalencia de reacciones adversas cutáneas en esta población del 4.6%, lo cual coincide con lo reportado en diversas series ( del 3al 22% de los casos). (31)

Esta alta frecuencia de reacciones adversas cutáneas estaría condicionado por la gran cantidad de fármacos a los que están expuestos estos pacientes (fármacos antiretrovirales, otros antivirales, antibióticos, quimioterápicos, antineoplásicos, anticonvulsivantes, etc.). Por otra parte la hipergammaglobulinemia policlonal con la que habitualmente cursa la infección crónica por el VIH favorecería las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos. Además las infecciones por el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus, que tienen prevalencia muy alta en estos pacientes, podrían desempeñar un papel análogo al que cumplen en la aparición del exantema inducido por ampicilina u otras aminopenicilinas en los pacientes con mononucleosis infecciosa.(31)

La edad promedio de los pacientes fue de  $36.3 \pm 9.2$  años (mediana 36 años) que varió entre los 21 y 62 años de edad; el 54.5% correspondió al sexo femenino y el 45.5% al sexo masculino. El grupo de edad afectado con mayor frecuencia fue el situado entre los 30 y 49 años con 66.7% de los pacientes, lo cual se debería al grupo etáreo más frecuentemente comprometido con la infección por VIH-SIDA y no a las reacciones adversas cutáneas medicamentosas.

Al evaluar a los pacientes en TARGA que presentaban reacciones adversas a medicamentos encontramos que la mayoría presentaba al inicio del TARGA un recuento de linfocitos CD4 de menor de 50  $\text{cél}/\mu\text{L}$  (36.4%); asimismo en el caso de la carga viral en los 56 pacientes que contaban con el examen, la carga viral fue de mayor de 200,000 copias de ARN/mL en el

32.1%. Lo cual podría explicarse por el hecho de que la predisposición especial que presentan los pacientes con infección por el VIH a desarrollar reacciones adversas medicamentosas, tiende a aumentar conforme se agrava la inmunodeficiencia. (31)

En relación al tiempo de presentación de las reacciones adversas cutáneas después de iniciada la TARGA, éstas reacciones adversas se presentaron en promedio a los  $12.6 \pm 2.6$  meses; con una variación que va desde los 3 días hasta 1 año con 7 meses. Este hallazgo es coherente con el hecho que las reacciones adversas se pueden clasificar en aquellas relacionadas a reacciones de hipersensibilidad al medicamento, y otras a dosis y tiempo-dependientes, lo cual puede evidenciarse en las diferencias en el tiempo de aparición de los casos de lipodistrofia en relación a los otros efectos adversos.(14)

Esto se confirma en que al evaluar el tiempo de presentación de las reacciones adversas cutáneas luego de iniciarse la TARGA por fármaco antirretroviral, las asociadas a efavirenz fueron las más precoces y las asociadas a estavudina, las más tardías. Asimismo al evaluar el tiempo de presentación por reacción adversa cutánea los rash fueron los más precoces y las lipodistrofias las más tardías.

Al analizar los tipos de reacciones adversas se encontró que la lipodistrofia (47.0%) y el rash (27.3%) fueron las más frecuentes, si bien se esperaba una mayor incidencia de rash cutáneo. La explicación a esta disminución en su frecuencia sería la menor prescripción de nevirapina debido a una disposición del Ministerio de Salud la cual coincidió con el inicio del estudio, debido a su mayor frecuencia de efectos adverso. Esto ha sido corroborado en la bibliografía revisada en que se ha reportado que la incidencia de erupción cutánea por nevirapina y efavirenz es del 17 y el 7%, respectivamente. (32), por lo tanto al prescribir con mayor frecuencia efavirenz en lugar de nevirapina, se produce una disminución de la frecuencia del rash.

Respecto a los antiretrovirales asociados con mayor frecuencia a reacciones adversas cutáneas se encontró: la estavudina (43.9%) y el efavirenz (21.2%).

Al evaluar la causalidad de los fármacos en relación a las reacciones medicamentosas se encontró que la más frecuente fue la de probable (71.2%), este hallazgo está influido en que la confirmación absoluta de una reacción adversa es difícil, la posibilidad de ésta sólo puede ser validada usando criterios para asignar un nivel de probabilidad, tales como: una evaluación de la relación temporal, conocimiento de la farmacología de los medicamentos usados, exclusión de explicaciones alternativas a la reacción, y test de laboratorio y diagnóstico de soporte. Sin embargo el juicio clínico es el criterio fundamental. (14,16)

Las reacciones adversas provocaron un cambio en el esquema antiretroviral en el 72.7% de los casos mientras que el 27.3% restante continuó con el tratamiento.

La carga viral al inicio del tratamiento, la edad y el sexo no constituyeron factores asociados para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas en esta serie de pacientes, a diferencia de lo reportado por otros estudios.(4,17)

La aparición de rash durante la TARGA se asoció significativamente al tratamiento con nevirapina ( $p<0.001$ ) y efavirenz ( $p<0.001$ ); Esto se corresponde con la literatura que refiere que los antirretrovirales más frecuentemente asociados a erupción cutánea y/o síndrome de Stevens-Johnson son la nevirapina y efavirenz. (32)

En el caso del rash maculopapular se encontró que se presentaron en un promedio de 10 días y con un rango que va desde 3 a 15 días lo cual es más precoz que lo reportado que es alrededor de las 4-6 semanas de tratamiento. (31)

Se observó que el recuento de CD4 al inicio del tratamiento constituyó factor asociado para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas ( $p=0.0278$ ). Esto concuerda en relación a otros trabajos en los cuales los factores asociados al desarrollo de rash fueron: sexo femenino, pacientes que recibían por primera vez el tratamiento, un recuento de CD4 basal mayor como factores de riesgo independiente (10,12,20). Otro reportes han encontrado otros factores como una historia de reacciones a otros medicamentos. Incluso un estudio retrospectivo encontró que pacientes con una historia de rash a sulfas tuvieron 8 veces más probabilidad de experimentar rash a inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos. (10)

Se encontró además que otras condiciones también se encontraron como factores asociados para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas ( $\chi^2 = 6.6178$ ,  $p=0.0366$ ), entre estas condiciones se encontraban: anemia, hepatopatía, tuberculosis, criptococosis, alcoholismos, lo cual se podría explicar por el consumo de múltiples fármacos en forma simultánea como en el caso de la tuberculosis y la criptococosis y condiciones que influyen en el metabolismo de los fármacos (hepatopatía y alcoholismo) favorecerían un aumento en la aparición de las reacciones adversas cutáneas.(14)

En los diversos trabajos de investigación la prevalencia de lipodistrofia está en un amplio rango que fluctúa entre 2 y 84%. (33-38)

En la actualidad no existen criterios objetivos establecidos para el diagnóstico del síndrome de redistribución de la grasa corporal asociado a la infección por el VIH, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la impresión subjetiva del enfermo y en la exploración física realizada por el médico, que puede complementarse con mediciones antropométricas, como el índice cintura-cadera. (31). En el caso de nuestro estudio la falta de una definición estandarizada de lipodistrofia podría haber influenciado los resultados reportados. (35) Además existe un subreporte cuando el diagnóstico de la lipodistrofia se basa solamente en la evaluación del médico. (37)

La lipodistrofia se asoció significativamente al tratamiento con estavudina ( $p<0.001$ ), esto coincide con lo encontrado por Pujari et al en que sólo el uso de estavudina estuvo asociado con el desarrollo de lipodistrofia en un análisis de regresión (odds ratio ajustado 3.3, 95% CI 1.3–11.3,  $P = 0.04$ ). (33) En otros trabajos en los análisis multivariados sólo estavudina permanece como un factor de riesgo independiente significativo para lipodistrofia.(33,34,39).

En nuestro trabajo se encontraron hasta 2 pacientes con cuadro de lipodistrofia asociada a zidovudina lo cual se asocia a lo reportado en que con un uso más largo de zidovudina, puede ocurrir lipodistrofia.(33)

Domingo et al refiere que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con estavudina y zidovudina con respecto a la prevalencia total de los síndromes de redistribución grasa. ( $P=0.34$ ), aunque una tendencia a una pérdida adiposa más pronunciada fue observada en los pacientes tratados con estavudina. (36).

El tiempo de presentación de la lipodistrofia se dio a los 26 meses en promedio con un rango que abarca desde los 5 hasta los 55 meses, esto es similar a lo registrado en la literatura en que la prevalencia de lipodistrofia se da a partir de los 12 meses de tratamiento. (35,38)

Esta asociación con el tiempo de exposición sugeriría un proceso dependiente del tiempo en el cual las alteraciones metabólicas aparecen antes de los cambios morfológicos. (37)

En múltiples estudios los factores asociados al síndrome de lipodistrofia, incluyeron los inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos, los inhibidores de proteasa, y factores individuales potenciales tales como: edad mayor, hipertrigliceridemia, menor índice de masa corporal previo al tratamiento, mayor duración de la infección por VIH, menor recuento de CD4, severidad de la enfermedad, sexo. (10,12,20,35,37-39).

Hay que tener en cuenta que la infección por VIH aún en ausencia de terapia es un factor de riesgo para lipodistrofia como es mostrado en al menos un estudio en que se compara la grasa en miembros de pacientes infectados con VIH versus aquellos no infectados(12), además la lipodistrofia ocurriría como resultado del tratamiento y duración de la terapia antirretroviral en lugar de ser un fenómeno puramente inmunológico.(40), esto se confirma en que los cambios en el tejido adiposo ocurren después que los más grandes cambios en el recuento de células CD4 han ocurrido. (40)

Asimismo el hecho de que la lipodistrofia es parcialmente revertida en el largo plazo, cambiando los análogos de la timidina por abacavir ,sin cambios en el CD4, RNA VIH

sugeriría que la recuperación observada en la grasa se debería a la mejora mitocondrial y no a un efecto de la reconstitución inmune. (41-44)

La importancia de esta reacción adversa se debería a que las consecuencias de ésta para los pacientes incluyen la alteración de la percepción de la imagen corporal así como su estigmatización. En un estudio realizado por Blanes et al se analizaron varios factores asociados al cumplimiento terapéutico, siendo los síntomas de lipodistrofia referidos por el paciente un factor independiente asociado a la disminución del cumplimiento de la terapia. (31)

Sin embargo el uso de regímenes conteniendo estavudina es muy usado en los países en desarrollo debido al riesgo de anemia con los regímenes basados en zidovudina en una población con niveles bajos de hemoglobina.(33)

El único caso de eritema multiforme se presentó en un paciente que había recibido nevirapina ; asimismo, el único caso de Síndrome de Steven-Johnson se presentó en un paciente que había recibido nevirapina. Nuestros resultados son coherentes con lo reportado en que la incidencia de síndrome de Stevens-Johnson por nevirapina es de hasta un 1%.(31,32) Con efavirenz esta incidencia es del 0,1%. Con el resto de los antirretrovirales sólo se han identificado casos excepcionales de síndrome de Stevens-Johnson.(32) . Fagot et al encontró que el único agente antirretroviral asociado significativamente a un riesgo incrementado de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica fue nevirapina no encontrándose ninguna combinación de medicamentos específica. (45)

El caso de síndrome de Stevens Johnson se produjo al mes lo cual concuerda con lo reportado de que dicha reacción se produce entre 240 +/- 10 días después de la introducción de nevirapina (media de 12 días). (45)

La pigmentación de las uñas se asoció significativamente al tratamiento con zidovudina ( $p < 0.001$ ) lo cual coincide con lo reportado en la literatura, se debería al aumento de melanina

debido a una mayor producción de ésta después de la estimulación de los melanocitos por la zidovudina.(31)

Se observó prurito/xerosis en aproximadamente 12.1% de los casos, en estos casos se encontró que se presentaron a los 27 días de iniciar el tratamiento, y que los pacientes asociaban el inicio de éstos al inicio del TARGA, además cuando se trató de encontrar alguna explicación alternativa a la aparición del prurito y/o la xerosis ésta no se pudo hallar; sin embargo en ninguno de éstos casos se pudo determinar con exactitud el antiviral causante a pesar de la relación temporal manifiesta en relación al TARGA.

Además hay que tener en cuenta que el prurito es uno de los síntomas más comunes encontrados en pacientes con VIH y puede llevar a prurigo nodular. En un estudio el prurito idiopático fue considerado un diagnóstico de exclusión siendo encontrado en 6.0% de los pacientes. (9)

El prurito intenso intratable entre pacientes VIH-positivos se piensa que se debería a una disregulación inmune; estudios previos han encontrado hipereosinofilia, niveles altos de IgE, y concentraciones incrementadas de algunas citoquinas de linfocitos T-colaboradores (interleuquinas 4 y 5) en pacientes VIH con prurito idiopático comparados con pacientes VIH sin prurito.(6)

Además en un estudio se encontró una reducción del prurito asociado al TARGA, lo cual es contrario a lo encontrado en este trabajo en que se encuentran casos de prurito asociados al inicio del TARGA. Incluso se ha llegado a postular que la reducción del prurito encontrado con el TARGA sería secundaria a reconstitución inmune y restauración de la regulación del sistema inmune. (6)

Por lo tanto faltaría determinar si estos casos de prurito/xerosis encontrados corresponden realmente a una reacción adversa al TARGA, o son consecuencia de la prevalencia de prurito, por la propia infección por VIH; cabe resaltar que los fármacos antirretrovirales normalmente asociados a estas reacciones son los inhibidores de proteasa y en ninguno de los casos evaluados



éstos estuvieron dentro del esquema terapéutico, por lo que quedaría por definir aún en el caso que se determinaría que son una reacción adversa al TARGA , qué fármacos estarían asociados. Se requerirían en este caso otros estudios con mayor número de pacientes para definir tanto su prevalencia, su asociación al TARGA y a algún fármaco en particular.

Se encontró una prevalencia de fotosensibilidad del 4.5% lo cual coincide con lo encontrado en otros trabajos en los cuales en uno la prevalencia de fotosensibilidad fue significativamente mayor en pacientes que estaban recibiendo TARGA (6.2%) versus aquellos que no (2.9%) ( $P = .03$ ). (6) Bilu et al reporta una prevalencia de 5.39% con un diagnóstico de fotosensibilidad con una mayor prevalencia (7.3%) en el caso de afroamericanos, y un aumento de su incidencia con un recuento menor de CD4, en el caso de nuestro estudio no se encontraron factores asociados en forma estadísticamente significativa. Entre las medicaciones más comúnmente asociadas en ese trabajo estuvieron azitromicina, TMP-SMX, lamivudina, zidovudina, estavudina y ritonavir de los cuales sólo TMPSMX y azitromicina son conocidos como potenciales fotosensibilizadores, en nuestro caso no se logró identificar cuáles fueron los fármacos responsables.(28)

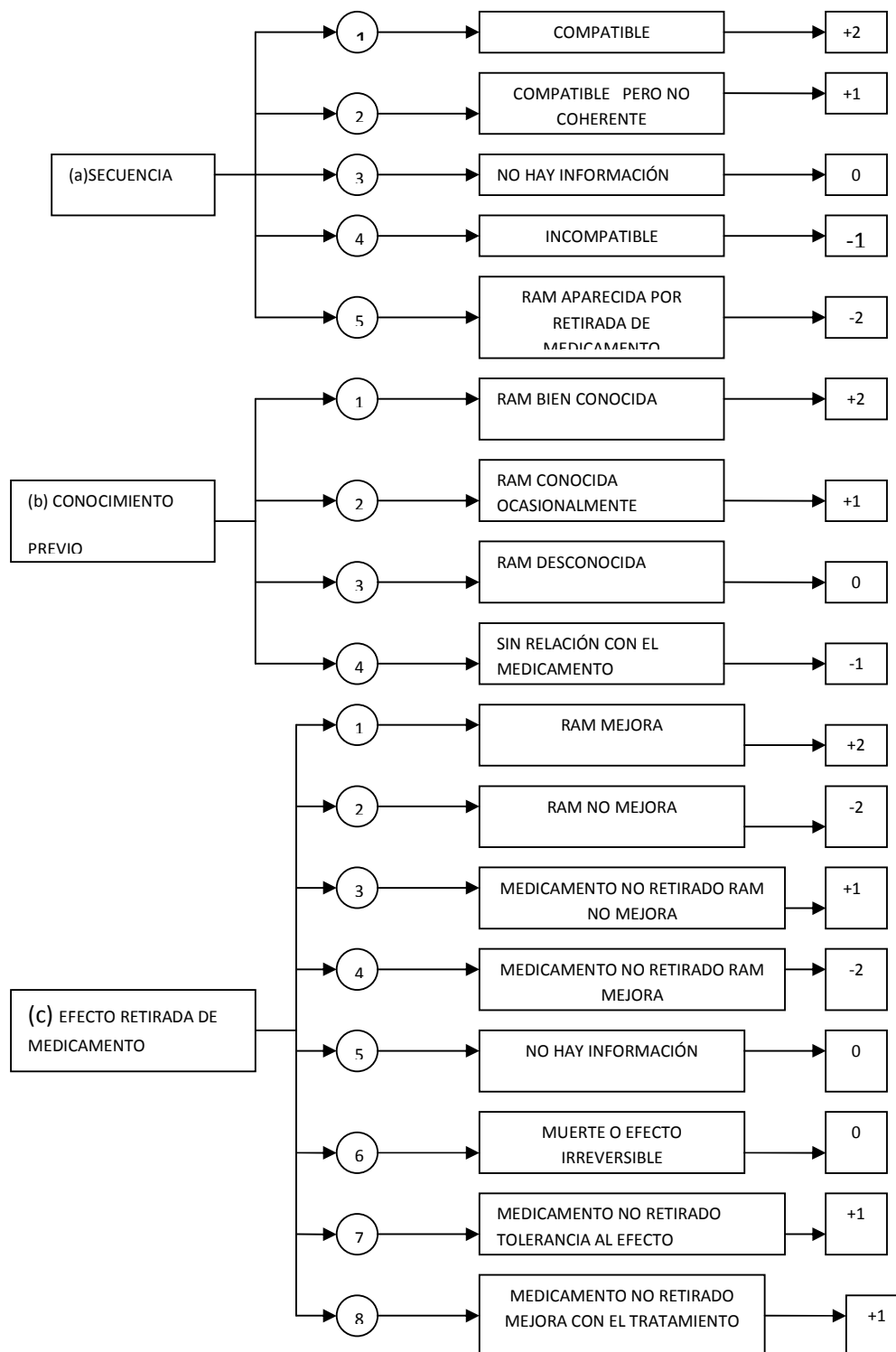
## **CAPITULO VII**

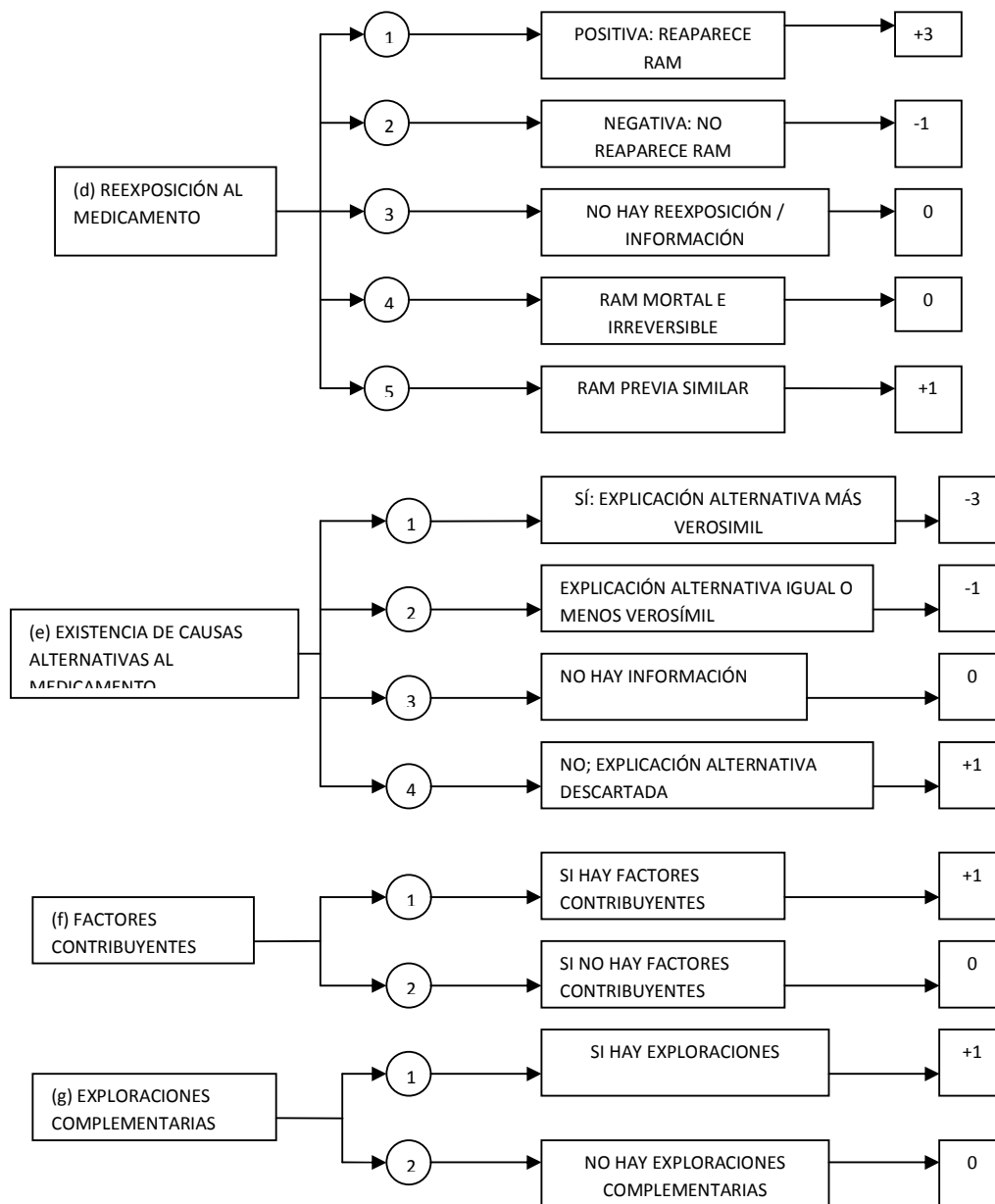
### **CONCLUSIONES**

- La prevalencia de reacciones adversas cutáneas obtenida en esta población fue del 4.6%.
- Las reacciones adversas más frecuentes fueron la lipodistrofia (47.0%) y el rash (27.3%) .
- Los antirretrovirales asociados con mayor frecuencia a reacciones adversas cutáneas fueron la estavudina (43.9%) y el efavirenz (21.2%).
- El recuento de linfocitos CD4 menores al inicio del tratamiento, y otras condiciones concomitantes constituyeron factores asociados para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas en esta serie de pacientes.
- La carga viral al inicio del tratamiento, la edad y el sexo no constituyeron factores asociados para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas en esta serie de pacientes.
- La aparición de rash durante la TARGA se asoció significativamente al tratamiento con nevirapina ( $p<0.001$ ) y efavirenz ( $p<0.001$ ); la pigmentación de las uñas se asoció significativamente al tratamiento con zidovudina ( $p<0.001$ ) y la lipodistrofia se asoció significativamente al tratamiento con estavudina ( $p<0.001$ ).

## ANEXO N°1

### ALGORITMO DE DECISION DIAGNOSTICA UTILIZADA POR EL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA (ref Sistema Español de Farmacovigilancia)





## **ALGORITMO DE DECISION DIAGNOSTICA UTILIZADA POR EL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA**

### **a) SECUENCIA TEMPORAL:**

1. Aparición del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

**COMPATIBLE** (+2)

2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente.

**COMPATIBLE PERO NO COHERENTE** (+1)

3. No hay suficiente información para discernir la secuencia temporal.

**NO HAY INFORMACION** (0)

4. Según los datos no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito o bien es incompatible.

**INCOMPATIBLE** (-1)

5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento.

**RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO** (+2)

### **b) CONOCIMIENTO PREVIO:**

1. Relación causal conocida a partir de literatura de referencia, estudios epidemiológicos, y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento.

**RAM BIEN CONOCIDA** (+2)

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.

**RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES** (+1)

3. Relación medicamento-reacción no conocida.

**RAM DESCONOCIDA** ( 0 )

4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción.

**EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA REACCION** (-1)

**c) EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO**

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.

**LA RAM MEJORA** (+2)

2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles.

**LA RAM NO MEJORA** (-2)

3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.

**NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA** (+1).

4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora.

**NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA** (-2).

5. No hay información respecto al retiro del medicamento.

**NO HAY INFORMACION** (0)

6.El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible.

**RAM MORTAL O IRREVERSIBLE** (0)

7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.

**EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA**

**POR TOLERANCIA**

(+1)

8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.

**EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA**

**POR TRATAMIENTO**

(+1)

**d) EFECTO DE REEXPOSICION AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras administración del medicamento sospechoso.

**POSITIVA: APARECE LA RAM**

(+3)

2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable.

**NEGATIVA: NO APARECE RAM**

(-1)

3. No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto.

**NO HAY REEXPOSICION O INFORMACION INSUFICIENTE**

(0)

4. El efecto indeseable presenta características irreversibles.

**RAM MORTAL O IRREVERSIBLE**

(0)

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.

**REACCION PREVIA SIMILAR**

(+1)

**e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS**

1. La explicación alternativa es más verosímil que la relación causal entre reacción y medicamento.

**EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL**

(-3)

2. La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento.

**EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL** (-1)

3. No hay información suficiente para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se puede sospechar.

**NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION**

**ALTERNATIVA** (0)

4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.

**HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR**

**UNA EXPLICACION ALTERNATIVA** (+1)

**f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD** (+1)

**g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

( Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)  
(+1)

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las categorías siguientes:

<b>NO CLASIFICADA</b>	<b>FALTA</b>
<b>IMPROBABLE</b>	<b>&lt; = 0</b>
<b>CONDICIONAL</b>	<b>1 – 3</b>
<b>POSIBLE</b>	<b>4 – 5</b>
<b>PROBABLE</b>	<b>6 – 7</b>
<b>DEFINIDA</b>	<b>&gt; = 8</b>

**GRAVEDAD** No serio – Serio – Grave



## ANEXO N°2

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES CONFIDENCIAL

Reporte N° ..... Fecha de Entrada: ...../...../.....(dd/ mm /aa) (Para ser llenado por CENAFIM)

##### I. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD

1.Nombre ..... 2.Dirección ..... 3.Teléfono.....  
4.Dirección de Salud ..... 5. Departamento ..... 6. Provincia..... 7. Distrito .....

##### II. DATOS DEL PACIENTE

1.Código Único del Paciente: ..... 2.Historia Clínica N° .....  
3.Fecha de Nacimiento: ...../...../..... (dd/mm/aa) 4.Edad ..... 5.Peso:.....Kg. 6. Talla ..... 7. Sup. Corp. (m²) .....  
8.Raza: (Blanca) (Negra) (Amarilla) (Mestiza) (Otra) 9.Sexo: M ( ) F ( ) 10.¿Está embarazada? si ( ) no ( )  
11.Fecha última menstruación: ...../...../..... (dd/mm/aa) 12.Dirección (completa) y/o Referencia (Iglesia, Colegio, Etc) .....

##### III. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES (RAM)

Descripción de la(s) reacción (es) adversa (s) incluir exámenes auxiliares relevantes

REACCION ADVERSA	FECHA INICIO (dd/mm/aa)	FECHA FINAL (dd/mm/aa)	EXÁMENES AUXILIARES RELEVANTES

##### IV. ANTIRETROVIRALES ADMINISTRADOS AL PACIENTE

Marcar los medicamentos del esquema de tratamiento administrados y en la columna de sospecha MARCAR con una "S" el o (los) medicamento(s) sospechoso(s) de producir la RAM.

NOMBRE COMERCIAL O GENERICO Marque los Medicam. Administrados(*)	SOSPE- CHA	FABRICANTE	PAÍS	LOTE	DOSIS DIARIA	VÍA ADMIN.	FECHA INICIO dd/mm/aa	FECHA FINAL dd/mm/aa
1. ZIDOVUDINA								
2. LAMIVUDINA								
3. NEVIRAPINA								
4. EFAVIRENZ								
5. ESTAVUDINA								
6. DIDANOSINA								
7. NELFINAVIR								
8. LOPINAVIR/ RITONAVIR								
9. ABACAVIR								
10. RITONAVIR								
11. SAQUINAVIR								
12. INDINAVIR								
13. ZIDOVUDINA/ LAMIVUDINA								
14.								

##### PARA DESGLOSAR Y ENTREGAR A FARMACIA SEMANALMENTE

Fecha de notificación: ...../...../..... (dd/mm/aa)

##### REPORTE DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES

1.Código Único del Paciente: ..... 2.Edad ..... 3.Sexo: M ( ) F ( )  
4.Establecimiento de salud: ..... 5.DISA ..... 5.Distrito..... 7. .....  
8.Reacciones adversas: (fecha de inicio, fecha final, dd/mm/aa; exámenes auxiliares relevantes) .....  
.....  
9.Medicamentos (dosis diaria, fecha de inicio dd/mm/aa): .....  
.....  
10.Médico Notificador: (Nombre, teléfono) .....

**V. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y RELEVANTES ADMINISTRADOS AL PACIENTE EN EL ÚLTIMO MES, INCLUYENDO AUTOMEDICACIÓN**  
En la columna de sospecha **MARCAR** con una "S" el o (los) medicamento (s) sospechoso (s) de producir la RAM.

Nombre comercial o Genérico	Sospecha	Fabricante	País	Dosis Diaria	Vía	Fecha inicio dd/mm/aa	Fecha final dd/mm/aa	Indicación Terapéutica

**VI. DIAGNOSTICO AL MOMENTO DE LA PRESCRIPCIÓN**

Diagnóstico al inicio del tratamiento	Estadio	CD4	Carga Viral	Fechas dd/mm/aa
Diagnóstico al inicio de la RAM	Estadio	CD4	Carga Viral	Fechas dd/mm/aa

**VII. OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES AL MOMENTO DE LA RAM**

( ) 1. TUBERCULOSIS	( ) 5. SINDROME DE CONSUMO	( ) 9. HEPATOPATIA	( ) 12. PROCESO RESPIRATORIO
( ) 2. DIARREAS	( ) 6. ANEMIA	( ) 10. NEOPLASIAS	( ) 13. GASTRITIS
( ) 3. DERMATOPATIAS	( ) 7. ETS: SIFILIS, HERPES	( ) 11. ALCOHOLISMO	( ) 14. TABACO
( ) 4. DROGADICCION	( ) 8. ALTER. PSIQUIATRICAS	( ) 16. OTROS .....	

**VIII. EVOLUCIÓN**

1. ¿Remitió la RAM al suspender la medicación? ( ) Si ( ) No ( ) No se suspendió	2. ¿Remitió la RAM al reducir la dosis? ( ) Si ( ) No ( ) No procede	<b>IX. DESENLACE</b> (A) Recuperación sin secuela (B) Recuperación con secuela (F) Aún no se recupera (D) Muerte debido a RAM (C) Muerte, con contribución del medicamento (N) Muerte, no relacionada con el medicamento (U) Desconocido (O) Otro .....
3. ¿Reapareció la RAM al administrar de nuevo el medicamento? ( ) Si ( ) No ( ) No procede	4. ¿Recibió tratamiento para la RAM? ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	
5. Cambio de esquema de tratamiento por RAM ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	6. Se inició con dosis menores el tratamiento ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	
8. ¿Requirió hospitalización? ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	9. ¿Prolongó hospitalización? ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	
		7. ¿Puso en grave riesgo la vida del paciente? ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones
		10. ¿Produjo incapacidad permanente? ( ) Si* ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones

**X. OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES**

Enfermedades crónicas, alergias, vacunas, alteraciones hematológicas y otros .....

**XI. DATOS DEL NOTIFICADOR**

MEDICO ( ) ODONTÓLOGO ( ) OBSTETRIZ ( ) FARMACÉUTICO ( ) ENFERMERA ( ) Otro .....
1. Apellidos y Nombre del Notificador: .....
2. Teléfono: ..... 3. E-mail: .....
4. Fecha de Notificación: ...../...../..... (Dd/mm/aa)

**INSTRUCTIVO:**

- La información de este reporte es absolutamente confidencial.
- Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica. El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
- Notifique todas las RAM serios, no serios, graves o raras, conocidas o desconocidas.
- Reporte como medicamento sospechoso el que considera que ha producido la RAM (Ver Anexo 1).
- Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
- En casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
- Notifique siempre las RAM, inclusive si desconoce parte de la información que se solicita.
- Indique siempre su teléfono y dirección, para contactarnos son Ud. Si es necesario.
- Se considera medicamento concomitante a los otros medicamentos no antiretrovirales para VIH (Sección VI).

A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje	B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
a) Secuencia temporal.			(0) No clasificada      Falta información
b) Conocimiento previo.			(1) Improbable      0
c) Efecto de retiro del fármaco.			(2) Condicional      1-3
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso.			(3) Posible      4-5
e) Existencia de causas alternativas.			(4) Probable      6-7
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad.			(5) Definida      > = 8
g) Exploración complementarias			<b>C. Gravedad</b>
			(1) No serio
			(2) Serio
<b>PUNTAJE TOTAL</b>			(3) Grave

## **BIBLIOGRAFIA**

1. **OMS** Report of the Global AIDS Epidemic (2006).
2. **Perú. Ministerio de Salud.** Análisis de la situación epidemiológica de VIH/SIDA en el Perú. Lima. Dirección General de Epidemiología. 2006.
3. **Department of Health and Human Services.** Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2008; 1-128.
4. **Minsue Chen, T., Cockerell, C.** Manifestaciones cutáneas de la infección por VIH y trastornos relacionados con el VIH. en Bologna, J., Jorizzo, J., Rapini, R. Dermatología. 1º ed. Ed. Mosby, España. 2004. p 1212-4.
5. **Temesgen Z, Beri G.** HIV and drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24: 521-31.
6. **Queiroz, P., Mc Girt, L., Mamelak, A.** Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 581-8.
7. **Sabin, CA.** The changing clinical epidemiology of AIDS in the highly active antiretroviral therapy era. AIDS 2002;16(14): S61-8.
8. **Maurer T, Rodrigues LK, Ameli N, Phanuphak N, Gange SJ, Dehovitz J, et al.** The effect of highly active antiretroviral therapy on dermatologic disease in a longitudinal study of HIV type 1-infected women. Clin Infect Dis 2004; 38:579-84.
9. **Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A.** Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. Am J Clin Dermatol 2002;3:59-62.
10. **Kong HH, Myers SA.** Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Dermatol Ther 2005;18:58-66.

- 11. Montesori, V., Press, N., Harris, M., Akagi, L., Montaner, J.** Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. Canadian Medical Association Journal. 2004; 170 (2): 229-38.
- 12. Hoffman, R., Currier, J.** Management of antirretroviral treatment-related complications. Infect Dis Clin N Am. 2007; 21: 103-32.
- 13. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Módulo de Capacitación Farmacovigilancia. Lima, Perú. 2002.**
- 14. Todd, G.** Adverse cutaneous drug eruptions and HIV: a clinician's global perspective. Dermatol Clin. 2006;24: 459-72.
- 15. Benites, C., Cabrian, K. , Pinedo, Y., Matos, E.** Eficacia, seguridad y adherencia a la terapia antirretroviral de gran actividad ( TARGA ) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Soc Per Enf Inf y Trop 2005; 3(5): 24-26.
- 16. Jhonson, R., Dover, J.** Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus disease. In Fitzpatrick, T., Eisen, A., Wolff, K. Dermatology in General Medicine. . 4ta. ed. Ed Mc Graw Hill.1993.USA. p 2668-9
- 17. James , W., Berger, T., Elston, D.** Viral Diseases en Andrew's Diseases of the skin .Clinical Dermatology. 10º Ed.Elsevier.2006 Canada. P 416
- 18. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM.** Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol 2003;83(1):1-9.
- 19. Ward HA, Russo GG, Shrum J.** Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. J Am Acad Dermatol 2002;46:284-93.
- 20. Lutehr J, Glesby MJ.** Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy: recognition and management. Am J Clin Dermatol 2007;8(4):221-33.

- 21. Fagot JP .** Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS*. 2001; 15(14): 1843-8.
  
- 22. Forna F, Liechty CA, Solberg P, Asiimwe F, Were W, et al.** Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 ;44(4):456-62.
  
- 23. Johnson V.** Abacavir. In: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. *AIDS therapy*. 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 112– 3.
  
- 24. Montaner J, Lange J.** Nevirapine. In: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. *AIDS therapy*. 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 135–7.
  
- 25. Hewitt RG.** Abacavir hypersensitivity reaction. - *Clin Infect Dis* -2002; 34(8): 1137-42
  
- 26. Clay PG .** The abacavir hypersensitivity reaction: a review.- *Clin Ther* -2002; 24(10): 1502-14.
  
- 27. Faruki H, Heine U, Brown T, Koester R, Lai-Goldman M.** HLA-B\*5701 clinical testing: early experience in the United States. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(10):857-60.
  
- 28. Bilu D, Mamelak AJ, Nguyen RH, Queiroz PC, Kowalski J, Morison WL, et al.** Clinical and epidemiologic characterization of photosensitivity in HIV-positive individuals. *PhotodermatolPhotoimmunol Photomed* 2004;20:175-83.
  
- 29.** Ministerio de Salud. Norma técnica para el tratamiento antiretroviral de gran actividad – TARGA. en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. NT N° 004-MINSA/DGSP-V.02 Lima,Perú .2002.
  
- 30.** Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos. Manual de Codificación del Reporte Evaluación de Reacciones Adversas a Medicamentos. Área de Farmacología. Área de Investigación. Lima, Perú. 2004.
  
- 31. Blanes M, Belinchón I, Portilla J.** Reacciones cutáneas adversas a fármacos en los pacientes con infección por el VIH en la era TARGA. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:253-65.

32. **Moreno-Cuerda V, Morales-Conejo M, Rubio R.** Efectos secundarios potencialmente graves del tratamiento antirretroviral. *Med Clin.* 2006; 126(19):744-9.
  
33. **Pujari S, Dravid A, Naik E, Bhagat S, Tash K, Nadler J.** Lipodystrophy and Dyslipidemia Among Patients Taking First-Line, World Health Organization–Recommended Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens in Western India. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39(2):199-202.
  
34. **Mercier S, Ngom N, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I.** Lipodystrophy and Metabolic Disorders in HIV-1–Infected Adults on 4- to 9-Year Antiretroviral Therapy in Senegal: A Case–Control Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(2): 224-30.
  
35. **Save M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud J, Perronne C.** Factors Related to Lipodystrophy and Metabolic Alterations in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:1396–405.
  
36. **Domingo P, Sambeat M, Pérez A, Ordoñez J, Rodríguez J, Vázquez G.** Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: role of physical activity as a protective factor. *Antiviral Therapy.* 2003, 8(3):223-231.
  
37. **Seminari E, Tinelli C, Minoli L, Sacchi P, Filice G, Zocchetti C.** Evaluation of the risk factors associated with lipodystrophy development in a cohort of HIV-positive patients. *Antiviral Therapy* 2002;7(3):175-180.
  
38. **Mauss S, Corzilius M, Wolff E, Shwenk A, Adam A, Jaeger H.** Risk factors for the HIV associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of the antiretroviral treatment. *HIV Medicine.* 2002; 3: 49-55.
  
39. **Young J, Rickenbach M,, Weber R, Furrer H, Bernasconi E, Hirschel B.** Body fat changes among antiretroviral-naïve patients on PI- and NNRTI-based HAART in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy.* 2005; 10(1):73–81.
  
40. **PatrickW, Mallona, G, Miller J, Cooper D, Carr A.** Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003, 17:971–79.
  
41. **Martina A, Smith D, Carr A, Ringland C, Amina J, Emerya S.** Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS.* 2004; 18:1029–36.

**42. McComseya, G, Paulsen D, Tyler J, Hessenthaler S, Hoppel C, Williams V.** Improvements in lipotrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005, 19:15–23.

**43. McComsey G, Ward D, Hessenthaler S, Sension M, Shalit P, Tyler J.** Improvement in Lipotrophy Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients Switched from Stavudine to Abacavir or Zidovudine: The Results of the TARHEEL Study. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:263–70

**44. Valantin M, Lanoy E, Bentata M , Kalmykova O, Boutekadjirt A, Allavena C.** Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipotrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial *HIV Medicine* .2008; 9: 625–35.

**45. Fagot J, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck J, Naldic L, Vibou C, Roujeau J.** Nevirapine and the risk of Stevens±Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001, 15:1843-48.